



TITLE:

膀胱腫瘍に対するcis-Diamminedichloroplatinum (2)の膀胱内注入に関する基礎的研究 2: 膀胱腫瘍患者におけるcis-Diamminedichloroplatinumの膀胱内注入による影響について

AUTHOR(S):

平尾, 佳彦; 岩井, 哲郎; 守屋, 昭; 松木, 尚; 吉田, 克法; 駒田, 佐多男; 佐々木, 憲二; ... 森, 田昇; 平松, 侃; 田畑, 尚一

CITATION:

平尾, 佳彦 ...[et al]. 膀胱腫瘍に対するcis-Diamminedichloroplatinum (2)の膀胱内注入に関する基礎的研究 2: 膀胱腫瘍患者におけるcis-Diamminedichloroplatinumの膀胱内注入による影響について. 泌尿器科紀要 1985, 31(9): 1565-1573

ISSUE DATE:

1985-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118608>

RIGHT:

## 膀胱腫瘍に対する cis-Diamminedichloroplatinum (II) の膀胱内注入に関する基礎的研究

### II：膀胱腫瘍患者における cis-Diamminedichloroplatinum の膀胱内注入による影響について

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

平尾 佳彦・岩井 哲郎・守屋 昭  
松木 尚・吉田 克法・駒田佐多男  
佐々木憲二・窪田 一男・三馬 省二  
馬場谷勝廣・岡島英五郎

奈良県立奈良病院泌尿器科（部長：小原壮一）

小原 壮一・末盛 毅  
金子 佳照・中辻 史好

大和高田市立病院泌尿器科（部長：吉田宏二郎）

吉田宏二郎・吉江 貫・森田 昇

日生病院泌尿器科（部長：平松 侃）

平松 侃・田畑 尚一

## FUNDAMENTAL STUDIES ON INTRAVESICAL INSTILLATION OF CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM FOR TREATMENT OF URINARY BLADDER TUMORS

### II. ON THE EFFECTS OF INTRAVESICAL INSTILLATION OF CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM IN BLADDER CANCER PATIENTS

Yoshihiko HIRAO, Akio IWAI, Akira MORIYA, Hisashi MATSUKI  
Yoshinori YOSHIDA, Satao KOMADA, Kenji SASAKI, Kazuo KUBOTA  
Shoji SANMA, Katsuhiko BABAYA and Eigoro OKAJIMA

*From the Department of Urology, Nara Medical University*

*(Director: E. Okajima, M.D.)*

Soichi OHARA, Tsuyoshi SUEMORI,  
Yoshiteru KANEKO and Fumiyoshi NAKATSUJI

*From the Department of Urology, Nara Prefectural Nara Hospital*

*(Director: S. Ohara, M.D.)*

Koujiro YOSHIDA, Touru YOSHIE and Noboru MORITA

*From the Department of Urology, Yamatotakada City Hospital*

*(Director: K. Yoshida, M.D.)*

Tadashi HIRAMATSU and Shoichi TABATA

*From the Department of Urology, Nissei Hospital*

*(Director: T. Hiramatsu, M.D.)*

This study was performed to determine whether intravesical Cis-Diamminedichloroplatinum (II) (DDP), one of the most effective agents in the treatments of advanced bladder cancer, is applicable for prophylaxis and/or definitive treatment of superficial bladder cancers.

Six patients were instilled 10 mg/20 ml of DDP immediately after TUR-Bt, but no remarkable elevation of plasma platinum concentration was observed.

In one patient planned to have total cystectomy, 20 mg/40 ml of DDP was instilled daily for 10 days. No remarkable changes in symptom and blood examination was found during the instillation periods. Transitional cell carcinoma of grade 2 was necrosed extensively, but minimum cellular injury was observed in normal mucosa. Tissue platinum concentration was 3.19  $\mu\text{g/g}$ . wet in carcinoma and 0.28  $\mu\text{g/g}$ . wet in normal mucosa.

Longterm prophylactic instillation of 20 mg/40 ml of DDP was performed in 16 patients starting immediately after TUR-Bt. As the side effects of DDP instillation, contracted bladder was observed in one patient and allergic reactions, such as flush of the skin and dyspnea, were observed in 4 cases. These allergic reactions were happened suddenly after 15~19 times of DDP instillation without any prelude.

At present, intravesical instillation of DDP seems to cause minimal irritation of bladder and absorption through the bladder wall, but clinical trials of intravesical DDP should be taken under careful observation until the allergic reaction by intravesical DDP are clarified.

**Key words:** Cis-Diamminedichloroplatinum, Intravesical instillation, Clinical studies

## 緒 言

膀胱腫瘍に対する特異な局所的治療方法である制癌剤の膀胱内注入療法は、一般に stage T<sub>2</sub> までの比較的小さい表在性腫瘍に対する直接的抗腫瘍効果を目的とするものと、膀胱保存的手術後の膀胱内異所性再発に対する再発予防効果を目的とするものがある。

膀胱内注入療法に用いられる薬剤としては Thio-TEPA, Mitomycin C, Epodol, Adriamycin および Carboquone など種々の薬剤が用いられ、その有効性が報告されているが、またそれぞれ局所的・全身的な副作用があることもよく知られている。したがって、膀胱内注入療法に用いる薬剤としては、膀胱腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果があきらかであるとともに、いっぽうでは薬剤による局所的・全身的副作用の少ないことが望ましいことはいうまでもない。

Cis-Diamminedichloroplatinum(II) (以下 DDP と略す) は原路性器進行癌に有効な新しい制癌剤<sup>1)</sup>、進行膀胱癌に対する治療成績についても諸家の多くの報告<sup>2,3)</sup> があるが、まだ DDP の膀胱内注入についての報告<sup>4,5,6,7)</sup> は少なく、またその局所および全身への影響についてはあまり知られていない。われわれ<sup>8)</sup> は Beagle 犬を用いて DDP の膀胱内注入に関する基礎的研究をおこない、DDP の短時間の膀胱内貯留では膀胱組織中のプラチナ濃度は上昇するが、血中プラチナ濃度の有意の上昇はみられず、病理組織学的にも局

所の毒性は低いことをすでに報告した。

今回は膀胱腫瘍患者を対象として、DDP の膀胱内注入をおこない、臨床例における局所的・全身的毒性について検討したので報告する。なお対象例はすべて DDP 膀胱内注入療法をうけることの承諾を得たものである。

## 症 例 と 方 法

1981年1月より1981年11月までに奈良県立医科大学泌尿器科およびその関連病院において膀胱腫瘍と診断され、DDP の膀胱内注入に関して承諾の得られた患者を対象とした。

DDP は日本化薬株式会社より提供をうけた NK-801 で、1 ml 中 DDP 0.5 mg を含有する注射用製剤の 10 mg/20 ml・vial 製剤を用いた。

DDP 膀胱内注入に関して以下の3点につき検討をおこなった。

I) 短期膀胱内 DDP 貯留について：表在性膀胱腫瘍患者6症例において膀胱より血中への移行のもっとも多いとされる経尿道的膀胱腫瘍電気切除術（以下 TUR-Bt と略す）直後に、DDP 10 mg/20 ml を膀胱内に注入し1時間膀胱内に貯留した。注入前、注入後30分、60分、120分および180分に肘静脈より採血し、血漿中プラチナ濃度を測定した。

II) DDP 10日間連日膀胱内注入について：膀胱後壁左側に乳頭状移行上皮癌 grade 2 が認められ、膀

膀胱全摘術の適応と考えられた1症例において、手術前の10日間連日、DDP 20 mg/40 ml を膀胱内に注入し、2時間貯留させた。膀胱内注入開始1日目、5日目および10日目に、DDP 注入前、注入後30分、60分、120分および180分に肘静脈より採血し、血漿中プラチナ濃度を測定し、さらに摘出した膀胱の腫瘍部および非腫瘍部における組織中プラチナ濃度を測定した。DDP 膀胱内連日注入期間中、膀胱刺激症状を中心とした臨床症状の観察、末梢血液および血液生化学検査をおこない局所的・全身的毒性について検討した。摘出した膀胱を病理組織学的に検索し、抗腫瘍効果および局所毒性についても検討した。

Ⅲ) 長期間歇的膀胱内注入について：膀胱腫瘍患者で TUR-Bt を施行した16症例において Fig. 1 に示す注入スケジュールで DDP 20 mg/40 ml を膀胱内に注入し、膀胱内貯留時間は1～2時間とした (Fig. 1)。16症例の詳細は Table 1 に示すが、年齢は42歳から82歳 (平均70.7歳)、男性14例、女性2例であった。膀胱腫瘍は T<sub>1</sub> 13例、T<sub>2</sub> 1例、T<sub>2</sub>> 1例および

T<sub>2</sub>< 1例であり、grade 1 1例、grade 2 12例および grade 3 1例と low grade-low stage が多く、初発例7例、再発例9例であった (Table 1)。これらの症例に関して、膀胱刺激症状を中心とした臨床症状を観察し、膀胱鏡検査、末梢血液像および血液生化学検査などを経時的に施行し、DDP 膀胱内注入の局所および全身の影響を検討した。

血漿および組織内プラチナ測定法：採取した血漿および膀胱組織は測定まで凍結保存し、日立ゼーマン原子吸光分光光度計 170—70 型を用いて原子吸光分析法でおこなった。なお測定は日本化薬株式会社研究所に委託した。

## 結 果

Ⅰ) DDP 短期膀胱内貯留について：TUR-Bt を施行した6症例において、TUR-Bt 直後に DDP 10 mg/20 ml を1時間貯留し、経時的に血漿プラチナ濃度を測定した結果、膀胱尿管逆流が術前より認められていた1例において注入後30分で 0.18 μg/ml、120分

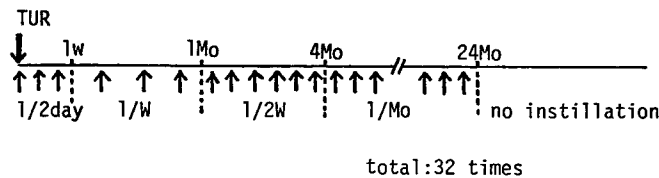


Fig. 1. Schedule of prophylactic intravesical instillation of DDP 20 mg/40 ml after TUR-Bt for superficial bladder cancer.

Table 1. Characteristics of the patients with bladder cancer receiving prophylactic intravesical instillation of DDP

Case No.	age	sex	bladder cancer		primary or recurrent	DDP instillation				disease free interval(Mo)	side effect
			stage	grade		times	total(mg)	Periods(Mo)	recurrent		
1	79	M	1	2	R	8	160	3	—	3 lost	—
2	80	M	2	2	R	20	400	14	++	6 Rec.	—
3	82	M	2	2	R	15	300	7	+	18 OD	contracted bladder
4	73	M	1	2	R	20	400	12	—	27	—
5	64	M	1	2	R	19	380	8	—	26	allergic reaction
6	75	M	1	1	R	20	400	8	+	7 Rec.	allergic reaction
7	79	M	1	2	R	5	100	1	—	1 OD	—
8	42	M	1	1	R	16	320	7	+	8 Rec	allergic reaction
9	74	M	1	2	P	20	400	8	—	21	—
10	76	M	1	2	R	25	500	10	—	26	—
11	63	F	1	2	P	14	280	4	—	24	—
12	61	M	1	2	P	8	160	3	—	3 lost	—
13	79	F	1	3	P	23	460	9	—	25	—
14	80	M	2	2	P	15	300	6	—	11 lost	—
15	69	M	1	1	P	16	320	16	—	24	allergic reaction
16	56	M	1	2	P	18	360	6	—	20	—

で  $0.6 \mu\text{g/ml}$  と上昇を示したが、他の 5 例においては注入前、注入後 30 分、60 分、120 分および 180 分でいずれも血漿プラチナ濃度は  $0.15 \mu\text{g/ml}$  以下であった。これらの 6 例において、血液像、血液生化学的所見および腎機能に異常は認められず、また血尿の増悪や膀胱刺激症状の出現は認められなかった。

Ⅱ) DDP 10日間連日膀胱内注入について 乳頭状移行上皮癌 grade 2 で膀胱全摘出術の適応と考えられた症例に DDP 20 mg/40 ml を術前の 10日間連日膀胱内に注入して 2時間貯留させた結果、注入開始 1

日目、5日目および10日目におこなった血漿プラチナ濃度測定結果は、注入前、注入後 30 分、60 分、120 分および 180 分においてはいずれも  $0.15 \mu\text{g/ml}$  以下であった。10日間の連日注入期間において、血尿の出現や、排尿痛、頻尿などの膀胱刺激症状の出現は認められず、また血液像、血液生化学検査所見でも異常は認められなかった。注入前後に施行した膀胱二重造影において腫瘍の大きさは 40 % の縮小が認められ、DDP 最終注入から 48 時間後に根治的膀胱全摘出術を施行した。摘出した腫瘍は Fig. 2 に示すごとく後壁左側の

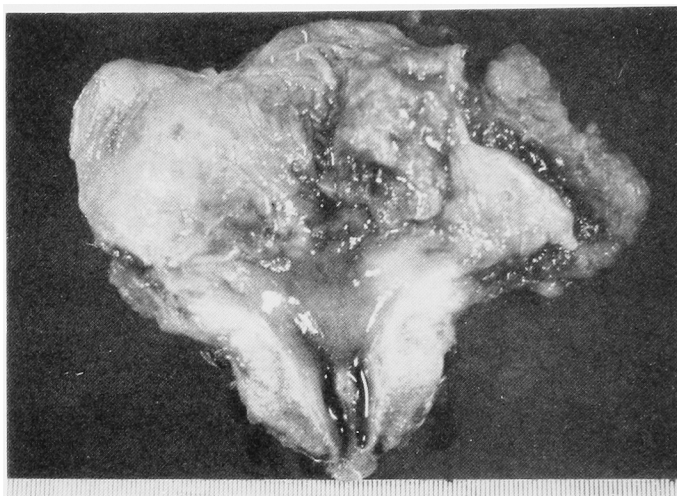


Fig. 2. Macrophotograph of bladder, which received daily instillation of DDP 20 mg/40 ml for 10 days before total cystectomy, shows necrosis of bladder cancer in left side of posterior wall. No remarkable changes is observed in normal mucosa.

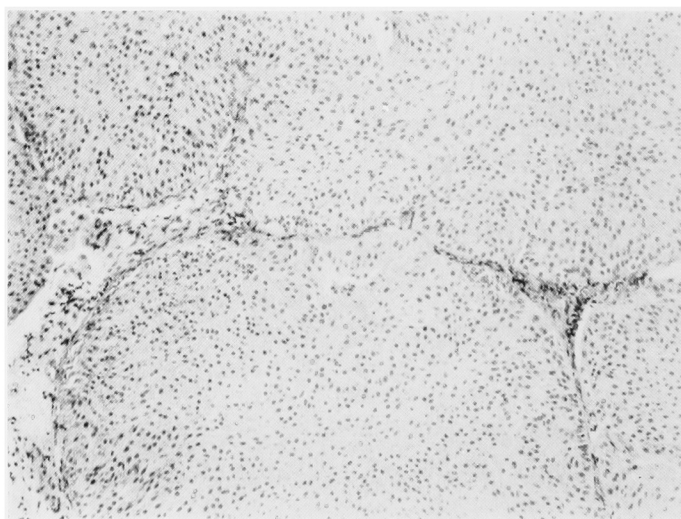


Fig. 3. Microphotograph of bladder cancer obtained by cold cup biopsy before DDP instillation from the same bladder which appeared in Fig. 2. (H&E stain,  $\times 100$ )

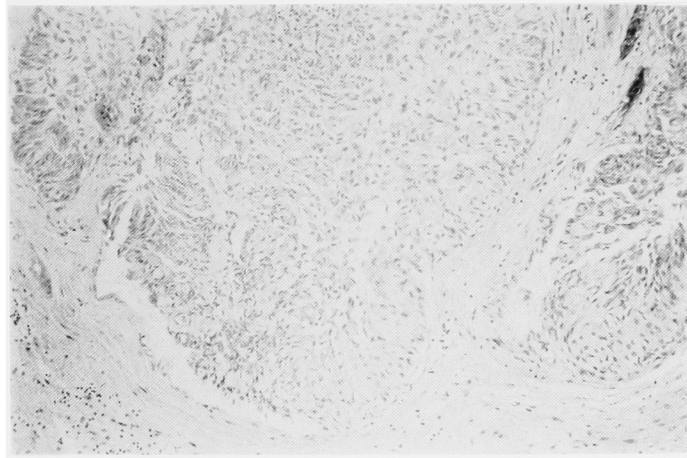


Fig. 4. Microphotograph of bladder cancer in Fig. 2. Marked cellular injuries are characteristic. (H&E stain,  $\times 100$ )

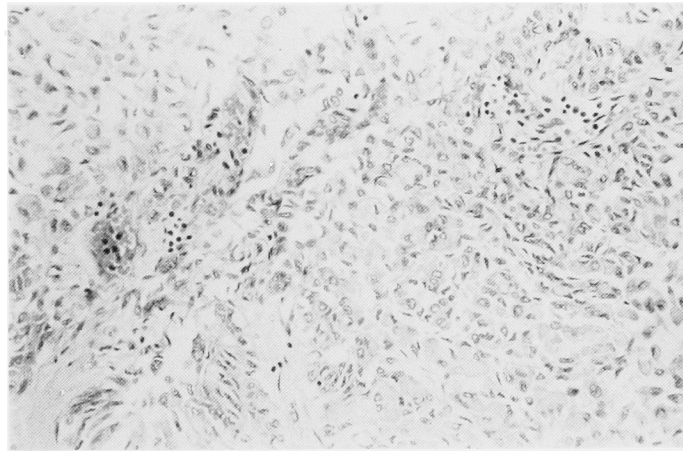


Fig. 5. Higher magnification of Fig. 4 (basal portion). Degeneration of cancer cells are marked. (H&E stain,  $\times 200$ )

腫瘍の大半は壊死状となっていた。病理組織学的検査において DDP 注入前の組織像は Fig. 3 に示すごとく、核異形状の比較的少ない乳頭状移行上皮癌 grade 2 で、DDP 10日間連日注入後では腫瘍は腫瘍細胞の粘膜下層より剝離がみられるが組織構築は保たれていた (Fig.4)。しかしながら腫瘍基底部では Fig. 5 のごとく細胞同士の解離がみられ、核の変性、空胞化が著明で、末梢部では Fig. 6 のごとく大半の細胞は脱落、壊死を示しており、大星・下里の病理組織学的効果判定基準<sup>9)</sup>による grade 2-B の抗腫瘍効果が認められた。いっぽう、非腫瘍部は Fig. 7 に示すごとく、粘膜上皮はよく保たれており DDP 膀胱内注入に起因すると考えられる細胞障害は認められなかった。この膀胱組織プラチナ濃度を測定した結果、腫瘍部では  $3.19 \mu\text{g/g} \cdot \text{wet}$ 、非腫瘍部で  $0.28 \mu\text{g/g} \cdot \text{wet}$

と腫瘍部のプラチナ濃度は非腫瘍部の 13.9 倍であった。

Ⅲ) 長期間歇的膀胱内注入について：膀胱保存的手術後の 16 症例に腫瘍再発予防を目的として、Fig. 1 に示すスケジュールで DDP 20 mg/40 ml の注入をおこなった。症例の内訳を Table 1 に示したが注入回数は 5～25 回 (平均 16.4 回) で DDP 総投与量は 100 mg～500 mg (平均 327.5 mg) であった。DDP 投与期間は 1～10 カ月で平均 7 カ月であった。4 例に DDP の膀胱内注入によると考えられるアレルギー様反応が認められたので DDP の膀胱内注入療法は 1983 年 4 月に中止した。

DDP 膀胱内注入期間中における腫瘍の再発は 2 症例に計 3 回みられた。追跡不能例や他病死した 4 例を除く 12 例の 1984 年 6 月までの期間での再発例は 4 例で

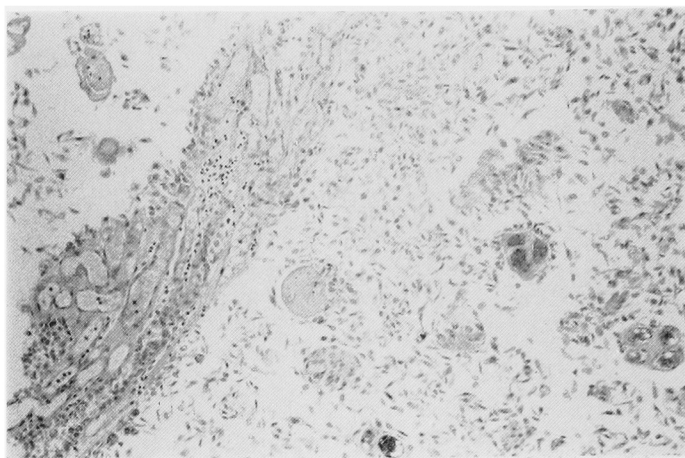


Fig. 6. Higher magnification of Fig. 4 (peripheral portion). Degeneration of cancer cells are marked and most of cells are exfoliating extensively. (H&E stain,  $\times 200$ )

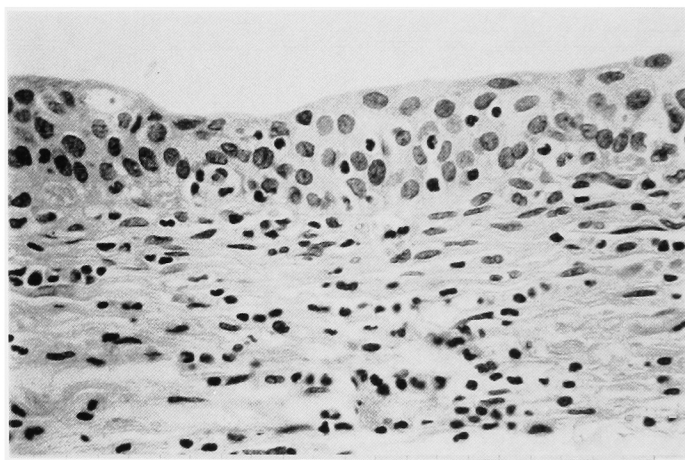


Fig. 7. Microphotograph of normal mucosa in the same bladder which appeared in Fig. 2. Cellular injuries are minimal. (H&E stain,  $\times 400$ )

その mean disease free interval は 10.5 カ月であり、非再発症例の平均観察期間は 24.6 カ月であった。

DDP 膀胱内注入療法を施行した 16 例において経時的に末梢血液、血液生化学的検査をおこなったがとくに異常は認めなかった。

DDP の長期間断続的膀胱内注入療法に関連すると考えられた副作用は 5 例にみられた。1 例は 82 歳の再発性移行上皮癌 grade 2, stage T<sub>2</sub> の症例 3 で、DDP 膀胱内注入 13 回目の 1981 年 7 月に膀胱刺激症状が出現し 15 回目には強い頻尿が出現し、以後の DDP の膀胱内注入療法を中止した。その後の経過観察にて排尿痛および頻尿がみられ、10 月末には膀胱容量は 100 ml 以下となり、1981 年 12 月に入院のうえ膀胱の cold

cup biopsy を施行した結果、腫瘍の再発は認められず、粘膜上皮の広汎な脱落と強い間質の炎症がみられた。排泄性尿路造影にて両側水腎症を認めたため留置カテーテルをおき、プレドニンの内服および 50% DMSO の膀胱内注入を施行し、排尿痛および頻尿は改善したが、膀胱容量は 100 ml と不変であった。

DDP 膀胱内注入療法に関連すると考えられたアレルギー様反応は 4 例に認められたので、以下にその詳細について述べる。

症例 1 : 42 歳男性 (症例 8) , 1978 年に初発腫瘍 (pT<sub>1</sub> G2) に対して TUR-Bt をうけ、1981 年 6 月 19 日に 2 回目の再発腫瘍がみられ、TUR-Bt 後 DDP の膀胱内注入療法を施行していたが、1981 年 11 月 18 日

14回目のDDP膀胱内注入後に顔面の発赤および手指の掻痒を自覚し、12月23日も同様の症状が出現した。1982年1月20日に16回目のDDP膀胱内注入15分後に顔面ならびに眼球結膜の強い充血、強い咳嗽発作および呼吸困難が出現した。症状は自然に寛解したが、以後のDDP膀胱内注入療法は中止した。

症例2：75歳男性（症例6）、1979年6月に膀胱腫瘍・腎盂尿管腫瘍でTUR-Btおよび右腎尿管全摘出術をうけた症例で、TUR-Bt術後再発予防を目的としてAdriamycinの膀胱内注入療法を継続していたが、8回注入後に刺激膀胱、左膀胱尿管逆流が認められるので、Adriamycin注入を中止し経過観察していた。しかし、膀胱腫瘍が再発し1981年5月14日TUR-Btが施行され、その後DDP膀胱内注入療法をうけていたが、膀胱腫瘍の再発を認め1982年1月21日にTUR-Btをうけた。同日術後に19回目のDDP膀胱内注入をおこなったところ、15分後に胸内苦悶、顔面紅潮を訴えた。1月24日に再度DDP膀胱内注入をおこなったが、ふたたび顔面紅潮、呼吸切迫、呼吸困難が出現し、酸素吸入およびステロイドの静脈内投与をおこなって症状は寛解した。以後のDDP膀胱内注入療法は中止した。

症例3：64歳男性（症例5）、1958年に膀胱腫瘍にて膀胱部分切除術をうけ、以後8回の腫瘍再発を認めTUR-Btをうけている症例で、1981年5月11日にTUR-Btをうけ、以後DDPの膀胱内注入療法を継続していた。1982年1月25日DDP膀胱内注入30分後に顔面紅潮、皮疹が出現し、ついで嘔吐、血圧低下および呼吸困難などの症状が出現し、ステロイドの静脈内投与によりこれらの症状は寛解した。以後のDDP膀胱内注入療法は中止した。

症例4：69歳男性（症例15）、1981年11月12日に初回治療としてTUR-Btをうけ以後DDP膀胱内注入療法を継続していた。1982年3月31日に15回目のDDP膀胱内注入後に両手掌の掻痒、発赤を自覚したが放置していた。さらに4月14日の16回目の注入30分後に両手掌および顔面に皮疹が出現したが、症状は自然に寛解した。以後のDDP膀胱内注入療法は中止した。

これらの4症例に使用したDDPと同一ロット番号の3試料についての規格試験を日本化薬・薬研試験室に依頼したが、いずれも規格に適合し、なんら異常は認められなかった。アレルギー様反応を呈した4例の末梢血液像や血液生化学検査ではとくに異常は認めず、免疫グロブリンを含む免疫学的検査はいずれの4症例においても検索されておらず、DDP膀胱内注入に惹

起されたアレルギー反応か否かはあきらかでないが、3例において再投与により症状が再現され、アナフラキシー様症状が増悪しており、4症例の臨床症状がいずれも類似していることより、発現機序はあきらかでないが、DDPの膀胱内注入に関連した副作用と考え、以後DDPの膀胱内注入療法はすべての症例について中止した。

## 考 察

DDPはプラチナ原子を中心に塩素とアンモニアをcis位に相対した錯体で、化学式 $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ 、分子量300.1のプラチナ化合物で、睾丸腫瘍をはじめとする尿路性器悪性腫瘍に有効な新しい制癌剤である<sup>1)</sup>。進行膀胱癌に対するDDPの有効性についてはすでに多くの報告があるが、DDPの膀胱内注入に関する報告は少なく、Solowayら<sup>2)</sup>、Schulmanら<sup>3)</sup>およびBlumenreichら<sup>4)</sup>により報告されているにすぎず、DDPの膀胱内注入による局所および全身的毒性についての報告は少ない。われわれはBeagle犬を用いてDDPの膀胱内注入に関する基礎的研究をおこない、イヌの正常膀胱においてはDDPの膀胱内注入による血中の移行は少なく、膀胱組織プラチナ濃度は有意に上昇するが、その局所での細胞毒性は少ないことを報告した<sup>5)</sup>。

膀胱腫瘍に対する特異的な治療法である膀胱内注入療法に用いられる抗癌剤は、膀胱壁よりの吸収が少なく、全身的毒性が最小限で、膀胱粘膜上皮にはとりこまれるが、膀胱局所の刺激が少なく、膀胱発癌性がないことに加えて、代謝活性化を必要としない直接抗腫瘍効果を有することが必要条件となる。本研究において、血中への移行がもっとも高いとされるTUR-Bt直後でも10mg/20ml～20mg/40mlのDDPの膀胱内注入ではその血中濃度は著明な上昇はみられず全身的毒性もみられなかった。10日間の連日膀胱内注入においても膀胱局所への刺激は最小限であり、長期間の間歇的DDP膀胱内注入をおこなった16例中15例では膀胱刺激症状はまったくみられなかった。10日間連日DDP膀胱内注入をおこなった膀胱において腫瘍部の組織内プラチナ濃度は $3.19\mu\text{g/g}\cdot\text{wet}$ と非腫瘍部の $0.28\mu\text{g/g}\cdot\text{wet}$ に比して有意に高い分布を示し、病理組織学的にも、腫瘍細胞の強い壊死がみられたのに比較して、非腫瘍部ではDDPによる細胞障害はみられなかった。

しかしながら、DDPの長期間歇的膀胱内注入療法をおこなった16例中4例（25%）に顔面紅潮・呼吸困難などのアレルギー様反応が出現した。4例とも10数



回の膀胱内注入ではそれらの徴候をまったく示さず、14~20回目の膀胱内注入の時点で突然アレルギー様反応が出現した。ある種の薬剤は吸収されて hapten より完全抗原となり、IgE 抗体を産生すると即時型アナフラキシー反応を起こすことが知られている。榊原ら<sup>10)</sup>はウサギとモルモットを用いて DDP の抗原性テストをおこない、能動および受身アナフラキシー・ショックは認められなかったと報告しているが、DDP の膀胱内注入によるアレルギー様反応については Blumenreich ら<sup>7)</sup>は24症例に 50~100 mg の DDP を膀胱内に注入し、5例に皮膚の紅潮を認め、1例は7回目の注入直後に突然重篤なアナフラキシー反応を示したと報告している。

DDP の膀胱内注入によるアナフラキシー出現の機序はあきらかでないが、以下の機序、1) 金属アレルギーとしてのプラチナ、2) 投与経路による抗原性発現の差異、3) 抗原性の蓄積および4) 膀胱内での DDP の変化などが考えられる。金属アレルギーとしてのプラチナの可能性についてみると、プラチナは金属アレルギーとして知られている  $\alpha$ -transitional element を有するニッケルやコバルトと同じ外殻電子配列をもつ重金属でありそれ自体金属アレルギーとなり得ることより DDP の分解により抗原が生じる可能性がある<sup>11)</sup>。DDP の投与経路による抗原性発現の差異についてはニッケルやコバルトなどの金属アレルギーは実験的にはリンパ節内投与では感作されず、静脈内投与、腹腔内投与では大量投与されてはじめて感作され、皮下投与ではある程度の感作がみられ、皮内投与でもっとも強く感作されることより、静脈内投与では認められない DDP の抗原性も膀胱内注入において出現する可能性はあり、ことに TUR-Bt 後の DDP 膀胱内注入によって DDP が直接粘膜下に接触して皮内投与と同じ機序が発生すると考えられる<sup>12)</sup>。膀胱内での DDP の変化に関してはあきらかでないが、Repta ら<sup>13)</sup>は DDP は尿中に存在する蛋白様物質とすみやかに結合し複合体を形成し不活性化することを報告しており、膀胱内に大量に注入された DDP が体蛋白と結合して未知の抗原を形成する可能性は否定しえない。

われわれの経験した4症例において、IgE を含む免疫グロブリンや c3b 以上の補体についてはまったく検討していなかったため、これらのアレルギー様反応がすべて DDP の膀胱内注入によって惹起されたとは判定しえないが、反復投与により症状が再現されたことより、その可能性は否定できない。

重篤な副作用が少ないとされる制癌剤の膀胱内注入

療法は膀胱内に高濃度の制癌剤を反復投与することを特色としているが、薬剤によってはアナフラキシーが出現する可能性があり、また現在の検査方法ではアナフラキシーの出現を事前に予測することはきわめて困難であることより、膀胱内注入に用いる制癌剤の選択には十分注意を払う必要があると考える。

DDP の膀胱内注入の抗腫瘍効果については今回は1例に検討したのみであり言及しえない。Merrin<sup>4)</sup>は DDP 100 mg/500 ml の持続灌流をおこなった結果、objective response は15例中8例に認めたが、3カ月以内にすべて再燃したと報告し、Blumenreich ら<sup>7)</sup>は1回 50-100 mg/50-100 ml の DDP を週1回注入したが、完全寛解は24例中3例にしか認められず表在性膀胱腫瘍に対する DDP の膀胱内注入は効果的でない結論している。膀胱腫瘍の再発予防を目的とした DDP の長期間歇的膀胱内注入の成績は今回の研究ではアレルギー様反応の出現により投与の継続を中止したためあきらかでない。同様の研究は Schulman ら<sup>5)</sup>が Phase I study をおこなっているが、その成績は現時点ではあきらかにされていない。

以上の結果より、DDP の膀胱内注入に関しては他に有効な薬剤が存在する限り、現時点では選択すべきでないと考える。

## ま と め

1) 膀胱腫瘍患者に DDP 膀胱内注入療法をおこなったが、膀胱から血中への移行は少なく局所的毒性も少なかった。

2) 膀胱全摘術を予定した1症例に術前10日間の連日注入をおこない、大星・下里の効果判定基準で grade II-B の抗腫瘍効果を得た。

3) 再発予防を目的とした DDP の長期間歇的膀胱内注入療法を16例に試みたが、4例にアレルギー様反応が出現したため、すべての症例について DDP 膀胱内注入療法を中止した。したがってその再発予防効果については検討しえなかった。

本論文の要旨の一部は第19回日本癌治療学会総会、第70回日本泌尿器科学会総会および 19th congress of the international society of urology において発表した。

本研究に際して、ご協力をいただいた日本化薬株式会社に心から感謝いたします。

## 文 献

- 1) 平尾佳彦・平松 侃・貴宝院邦彦・伊集院真澄・小原壮一・塩見 努・丸山良夫・橋本雅善・吉田

- 克法・岡村 清・岡島英五郎・青山秀雄・田中正己・三馬省二：尿路性器進行癌に対する cis-Diamminedichloroplatinum(Ⅱ)(CDDP)の治療成績。泌尿紀要 28(Suppl)：67～83, 1982
- 2) Soloway MS: Cis-diamminedichloroplatinum Ⅱ in advanced urothelial cancer. J Urol 120: 716～719, 1978
- 3) Yagoda A, Watson RC, Kemeny N, Barzell WE, Grabstald H and Whitmore WF Jr.: Diamminedichloride platinum Ⅱ and cyclophosphamide in the treatment of advanced urothelial cancer. Cancer 41: 2121～2130, 1978
- 4) Merrin CE: Treatment of genitourinary tumors with cis-Dichlorodiammineplatinum (Ⅱ): Experience in 250 patients. Cancer Treat Rep 63: 1579～1584, 1979
- 5) Schulman CC, Denis LJ and Wauters E: Intravesical cis-platinum in bladder tumors: toxicity study. Bladder tumors and other topics in urological oncology, Pavone-Macaluso M, Smith PH and Edsmyer F., 335～359, Plenum Press, New York, 1980
- 6) Soloway MS, Nissenkorn I, McCallum LW and Murphy WM: Single and sequential combination intravesical chemotherapy of murine bladder cancer. Urol 14: 169～175, 1982
- 7) Blumenreich MS, Needles B, Yagoda A, Sogani P, Grabstald H and Whitmore WF Jr: Intravesical cisplatin for superficial bladder tumors. Cancer 50: 863～865, 1982
- 8) 平尾佳彦・岩井哲郎・吉江 貫・守屋 昭・松木尚・吉田克法・三馬省二・窪田一男・小原壮一・馬場谷勝廣・岡島英五郎・平松 侃・佐々木憲二：膀胱腫瘍に対する cis-Diamminedichloroplatinum (Ⅱ) の膀胱内注入療法に関する基礎的研究, I 正常 Beagle 犬に対する cis-Diamminedichloroplatinum (Ⅱ) の膀胱内注入による影響について。泌尿紀要 31: 31～38, 1985
- 9) 大星章一：化学療法の病理。癌と化学療法 1. 131～134, 1974
- 10) 榊原常泰・伊藤公一・酒井勇治・萩原隆夫・入江幸夫・坪崎正寿・松田 明・木葉徳安・安部史紀・古田康彦・高橋克俊：シスプラチン(NK 801)の安全性試験(第4報)―特殊毒性試験―。基礎と臨床 15: 5752～5767, 1981
- 11) 今井 民・中山秀夫：ロジウム・アレルギーによる職業性皮膚症について。皮膚 23: 786～787, 1981
- 12) 谷奥喜平・藤田愼一：接触性皮膚炎。臨床アレルギー学, 大島良雄・岡林 篤・小堀辰治・進藤宙二, 511-518, 朝倉書店, 東京, 1967
- 13) Repta AJ and Long DF: Reactions of cisplatin with human plasma and plasma fractions. Cisplatin—Current Status and Developments, Prestayko QW, Crooke ST and Carter SK 285～304, Academic Press, New York, 1980

(1985年3月6日迅速掲載受付)